

## Review Article

# Cardiovascular diseases in the elderly

Fakhrzadeh H (MD)\*<sup>1</sup>, Sharifi F (MD, MPH)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Cardiology, Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. <sup>2</sup>PhD Candidate in Clinical Epidemiology, Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

---

## Abstract

The Iranian elderly population is rapidly growing. Currently more than 5 million Iranians are over 60 years of age which corresponds to nearly 7.26 percent of the population of the country. It is estimated that more than 10 percent of the population of the country will be elderly in the forthcoming twenty years. Structural and physiological changes which occur in the elderly cardiovascular system include: stiffness of the vasculature, decreased relaxation capacity of the heart during diastole, decreased efficiency of cardiac contraction during exercise, weakened heart muscle response to stimulation by adrenaline, and orthostatic hypotension. In the elderly people we are confronting with increased frequency of cardiovascular diseases especially myocardial infarction, stroke, isolated systolic hypertension, calcific aortic stenosis, orthostatic hypotension, and syncopal attacks due to sick sinus syndrome, complete heart block, atrial fibrillation or other rhythm disorders. Alteration in cardiovascular status in the elderly has undesirable effects on their quality of life and longevity. Myocardial infarction is the most common cause of death in the elderly; however cardiac arrhythmias and valvular heart disease are other important cardiovascular disease in the old people. Diagnosis of these disorders in the elderly requires special consideration since coexistence of structural/functional changes in the old age with cardiovascular disease would alter the classic features of these disorders and result in delay in their appropriate management. Biological aging as evaluated by reduced telomere length has a strong impact on the incidence of cardiovascular disorders especially coronary heart disease and chronic heart failure. This phenomenon could possibly explain interindividual susceptibility to cardiovascular disorders.

**Keywords:** Cardiovascular disease, Atherosclerosis, Elderly

---

\* **Corresponding Author:** Fakhrzadeh H (MD), E-mail: [fakhrzad@tums.ac.ir](mailto:fakhrzad@tums.ac.ir)

Received 9 Nov 2010

Revised 26 Nov 2011

Accepted 11 Dec 2011

## بیماری‌های قلب و عروق در سالمندان

دکتر حسین فخرزاده<sup>۱\*</sup>، دکتر فرشاد شریفی<sup>۲</sup>

۱- دانشیار گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

۲- دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی بالینی، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

### چکیده

جمعیت سالمندان ایران به سرعت در حال افزایش است. در حال حاضر بیش از ۵ میلیون نفر از ایرانیان در سنین سالمندی به سر می‌برند که بالغ بر ۷/۲۶ درصد از جمعیت کشور را تشکیل می‌دهند. تخمین زده می‌شود تا ۲۰ سال آینده جمعیت سالمندان ایران به بیش از ۱۰ درصد کل جمعیت کشور خواهد رسید. تغییرات فیزیولوژیک و ساختمانی سیستم قلب و عروق در سالمندی عبارتند از ضخیم‌تر شدن دیواره رگ‌ها، کاهش توان استراحت (relaxation) در زمان دیاستول، عدم توانایی افزایش برون‌ده قلبی به صورت مؤثر در زمان انجام فعالیت، پاسخ‌دهی کمتر عضله قلب به تحریکات سیستم سمپاتیک و آدرنالین، عدم توانایی برقرار نگه‌داشتن فشارخون در هنگام برخاستن می‌باشند. با ورود به دوران سالمندی با شیوع بیشتر بیماری‌های قلبی عروقی به خصوص انفارکتوس قلبی، stroke، افزایش فشارخون معزول (isolated systolic hypertension)، افت فشارخون ارتوستاتیک، تنگی ناشی از کلسیفیه شدن دریچه آئورت، حملات سنکوپ ناشی از آریتمی‌های قلبی مانند سندرم سینوس بیمار (Sick Sinus Syndrome)، وقفه کامل قلبی (complete heart block) و فیبریلاسیون دهلیزی مواجه می‌شویم. تغییرات قلبی عروقی در سالمندان بر کیفیت زندگی و طول عمر آنها تأثیر نامطلوب می‌گذارد. بیماری عروق کرونر شایع‌ترین علت مرگ در سالمندان است؛ با این حال آریتمی‌های قلبی و بیماری‌های دریچه‌ای قلب نیز در این سنین اهمیت ویژه‌ای دارد. تشخیص این اختلالات در سالمندان توجه ویژه‌ای می‌طلبد؛ زیرا ممکن است همراه شدن تغییرات ساختمانی فیزیولوژیک ناشی از افزایش سن با بیماری قلبی عروقی، بروز علائم کلاسیک بیماری را با تغییر شکل مواجه کند و منجر به تأخیر در درمان این بیماران گردد. سالمندی زیستی که به وسیله طول تلومرهای کروموزومی ارزیابی می‌شود؛ در بروز بیماری‌های مختلف و قلبی عروقی به خصوص بیماری‌های کرونر قلب و نارسایی مزمن قلبی مؤثر است. همچنین سالمندی زیستی می‌تواند اختلاف استعداد بین افراد مختلف را در ابتلاء به بیماری‌های قلب و عروق توجیه نماید.

کلید واژه‌ها: بیماری‌های قلبی عروقی، آترواسکلروز، سالمندی

\* نویسنده مسئول: دکتر حسین فخرزاده، پست الکترونیکی [fakhrzad@tums.ac.ir](mailto:fakhrzad@tums.ac.ir)

نشانی: تهران، کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعی، طبقه ۵، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، تلفن ۸۸۲۲۰۰۳۷-۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۵۲، نامبر ۸۸۲۲۰۰۵۲

وصول مقاله: ۸۹/۸/۱۸، اصلاح نهایی: ۹۰/۹/۵، پذیرش مقاله: ۹۰/۹/۲۰

### مقدمه

سالمندی تقویمی با سالمندی فیزیولوژیک یکسان نیست. منظور از سالمندی فیزیولوژیک سنی است که در آن بیماری‌های مخصوص سالمندان بروز نموده و یا دقت ذهنی (mental acuity) مختل می‌شود. این مقاله مروری است بر مقالات معتبر ۲۰ سال اخیر مجلات معتبر جهان در زمینه بیماری‌های قلبی عروقی سالمندان و پیشرفت‌هایی که در پیشگیری، تشخیص و درمان آنها اتفاق افتاده است.

### فرآیند سالمندی سیستم قلب و عروق

به تدریج با افزایش سن تغییرات فیزیولوژیک ظریفی در سیستم قلب و عروق رخ می‌دهد.

### الف) تغییرات قلب

فرایند سالمندی قلب با سفت شدن عضله قلب

جمعیت سالمندان در ایران و جهان رو به افزایش است. در سال ۲۰۰۹ تخمین زده شد که بیش از پنج میلیون نفر (۷/۲۵ درصد کل جمعیت) از ایرانیان در سنین سالمندی به سر می‌برند و طی چهل سال آینده جمعیت سالمندان ایران به بیش از ۲۶ میلیون نفر بالغ خواهد شد (۱). امروزه با توجه به پیشرفت‌های فناوری و پزشکی طول عمر افراد افزایش یافته است که سبب افزایش میانگین سنی جامعه منجر می‌گردد. این امر به مسأله اساسی در سلامت جامعه تبدیل شده است. چرا که مراقبت از سالمندان هزینه‌های خاصی داشته و بار بیماری را در کل جامعه افزایش می‌دهد. از نظر پزشکی، سالمندی در سنین بالاتر از ۶۵ سالگی (در کشورهای در حال توسعه بالاتر از ۶۰ سالگی) در نظر گرفته می‌شود. با این حال، لزوماً

دهلیزها می‌باشد (۹). افزایش جبرانی پرشدگی انتهایی دیاستولی سبب می‌گردد؛ EDV تفاوت چندانی با سال‌های جوانی پیدا نکند. در ضمن افزایش قدرت انقباض دهلیز چپ با موج a برجسته و صدای گالوپ دهلیزی همراه است و سالمندی مهم‌ترین عامل کاهش نسبت E/A در کاردیوگرافی است (۱۰).

شیوع فیبریلاسیون دهلیزی در افراد بالای ۶۰ سال ۳-۴ درصد است که ۱۰ برابر سنین میانسالی است (۱۱). در مطالعه Framingham ۱۷ درصد مردان و ۶ درصد زنان بیش از ۷۰ سال دچار فیبریلاسیون دهلیزی بدون بیماری زمینه‌ای خاص (Lone AF) بودند و میزان استروک در این گروه چهار برابر گروه کنترل بود (۱۲).

**تغییرات ریتم قلب:** با افزایش سن در افرادی که از نظر کلی سالم هستند؛ شیوع آریتمی‌ها بیشتر می‌شود. در مطالعه طولی سالمندی Baltimore شیوع کانون‌های نابجای پیش‌رس دهلیزی (Premature Arterial Contraction: PAC) در افراد بالای ۶۰ سال در حالت استراحت ۶ درصد، ورزش ۳۹ درصد و با هولتر مونیترینگ ۲۴ ساعته تا ۸۸ درصد بود (۱۳). با این حال در یک مطالعه ده ساله مشخص شد که وجود PACها حتی اگر مکرر باشند؛ سبب افزایش خطر حوادث قلبی - عروقی نمی‌گردند (۱۴).

توالی‌های کوتاه تاکیکاردی فوق بطنی در ۵۰-۱۵ درصد سالمندان بیش از ۶۵ سال در هولتر مونیترینگ وجود دارد (۱۳). در ۱۵ درصد موارد توالی‌های کوتاه تاکیکاردی فوق بطنی (Supraventricular Tachycardia: SVT) در سال‌های بعد تبدیل به فیبریلاسیون دهلیزی می‌شود (۱۳). کانون‌های نابجای پیش‌رس بطنی (Premature Ventricular Contraction: PVC) در ۸/۶ درصد افراد بالای ۶۰ سال دیده می‌شود. در حالی که در دهه ۴-۲ عمر این وضعیت در ۵/۵ درصد افراد وجود دارد (۱۴). شیوع PVC به دنبال ورزش ماگزیمال از ۲۱ درصد در دهه سوم به ۵۷ درصد در دهه نهم می‌رسد (۱۴).

تغییرپذیری آهنگ ضربان قلب (Heart rate variability) به نحو یکنواخت و مداومی با افزایش سن کاهش می‌یابد که به علت اختلال سیستم کنترل اتونومیک قلب با افزایش سن بوده و نشانگر افزایش خطر مرگ و میر در سال‌های آینده است (۱۵).

### ب) تغییرات عروقی

با افزایش سن ضخامت دیواره عروق افزایش می‌یابد که عمدتاً به علت افزایش رشته‌های کلاژن و تخریب رشته‌های الاستین در لایه میانی عروق و کلسیفیه شدن آن است (۱۶). در نتیجه کمپلانس عروقی کاهش می‌یابد که منجر به گشاد شدن شریان، افزایش فشار نبض و همچنین افزایش سرعت انتقال موج نبض می‌شود. این وضعیت افراد سالمند را مستعد پرفشاری خون مجرد سیستولی (isolated systolic hypertension) می‌کند که شایع‌ترین نوع

(myocardial stiffness) به علت افزایش اندازه سلول‌های عضلانی بطن‌ها همراه با کاهش تعداد این سلول‌ها همراه است. همچنین ماتریکس بین سلولی و کلاژن زیاد شده و ماهیچه قلب دچار فیروز می‌شود. این تغییرات ساختمانی به تدریج منجر به افزایش ضخامت دیواره بطن چپ می‌گردد (۲).

سه وضعیت شایع در قلب افراد سالمند غیربیمار شامل هایپرتروفی بطن چپ (Left Ventricular Hypertrophy: LVH) بدون وجود همزمان پرفشاری خون، نارسایی قلبی و فیبریلاسیون دهلیزی است (۳).

LVH در سالمندان مستقل از پرفشاری خون همزمان، صورت می‌گیرد. LVH به‌طور مستقل با افزایش خطر بیماری کرونری قلب (Coronary Heart Disease: CHD)، مرگ ناگهانی قلبی (Sudden Cardiac Death: SCD) و حوادث مغزی (stroke) همراه است (۴).

عملکرد سیستولیک بطن چپ که با LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction: LVEF) سنجیده می‌شود در سنین سالمندی تا حدی (به‌طور متوسط ۶۵ درصد) محفوظ می‌ماند. با این حال حجم ماکزیمم انتهایی دیاستولی (Ejection Fraction EDV, End Diastolic Volume: EF) که با ورزش می‌توان به آن رسید؛ در سالمندان غیربیمار کاهش می‌یابد که عمدتاً به‌خاطر عدم توانایی کم کردن حجم انتهایی سیستولی (End Systolic Volume: ESV) بطن چپ در اثر افزایش سن است (۵). ESV در دهه ۸۰ عمر تا ۲۰ درصد دهه ۲۰ زندگی کاهش می‌یابد. به همین میزان ذخیره LVEF نیز در سالمندان کاهش می‌یابد (۲). به علاوه در سالمندان میزان پاسخ‌دهی ماهیچه قلب به تحریک بتا-آدرینرژیک کم می‌شود و این امر منجر به کاهش ذخیره قدرت انقباضی (contractile reserve) قلب می‌گردد (۳).

در مورد نارسایی قلبی باید توجه داشت که در یک‌سوم تا نیمی از افراد سالمندی که نارسایی قلبی دارند؛ عملکرد سیستولیک بطن چپ و LVEF در حد طبیعی است (۷و۶).

همچنین حداکثر ریتم قلب با ورزش در سالمندان بالای ۸۰ سال تا ۳۰ درصد نسبت به دهه دوم عمر کاهش می‌یابد (۵) و این علت اصلی کاهش ذخیره برون‌ده قلبی در هنگام ورزش در سالمندان است. جوانان با ورزش می‌توانند برون‌ده قلبی را تا ۳/۵ برابر افزایش دهند؛ در حالی که در سالمندان این افزایش حداکثر ۲/۵ برابر است (۵).

**عملکرد دیاستولیک بطن چپ:** پرشدگی ابتدای دیاستولی بطن چپ پس از دهه دوم به تدریج کندتر می‌شود و در دهه ۸۰ عمر تا ۵۰ درصد کاهش می‌یابد (۸). با این حال پرشدگی انتهایی دیاستولی به‌طور جبرانی افزایش می‌یابد که تا حدی به‌خاطر انقباض قوی‌تر

در بزرگسالان ۲۵ درصد است؛ نیمی از سالمندان ۷۴-۶۵ ساله فشارخون بالا ( $\geq 160/95$  mmHg) دارند (۲۹). در مطالعه‌ای روی سالمندان کهریزک شیوع پرفشاری خون در مردان ۵۵ درصد و در زنان ۶۷ درصد تعیین گردید (۳۰). درمان پرفشاری خون حتی در موارد خفیف، سبب افزایش طول عمر سالمندان شده و عوارض قلبی عروقی را در آنان می‌کاهد. توصیه می‌شود تا فشارخون بیش از ۱۴۰/۹۰ درمان شود. برنامه افزایش فشارخون سیستولی در سالمندان نشان داد که درمان ISH طول عمر را افزایش می‌دهد و میزان بروز نارسایی قلبی و سکته‌های قلبی - مغزی را می‌کاهد (۳۱).

**بیماری عروق کرونر:** نیمی از افرادی که دچار سکته قلبی می‌شوند؛ بیش از ۶۵ سال سن دارند و ۷۵ درصد مرگ و میر بیماری‌های عروق کرونر در افراد بالای ۶۵ سال رخ می‌دهد (۲۹). در دهه ۸۰ عمر حداقل ۲۰ درصد افراد به بیماری عروق کرونر علامت‌دار دچار می‌شوند. حملات قلبی بدون علامت (silent) در سالمندان شایع‌تر است و ممکن است سالمندان دچار سکته قلبی هنگام مراجعه به پزشک به جای علامت دردمند، علامت تنگی نفس، غش (faint) یا گیجی و منگی (confusion) را داشته باشند و گاهی نیز اصلاً علائمی ندارند (۳۲). در سالمندان همراهی خطر بیماری‌های عروق کرونر با عوامل خطر شناخته شده کمتر می‌شود. این امر عمدتاً به خاطر بقای انتخابی (selected survival) سالمندانی است که عوامل خطر کمتری دارند. به عبارتی دیگر افرادی که تاثیر عوامل خطر قلبی بر آنها بیشتر بوده است؛ قبلاً از بین رفته‌اند (۳۰ و ۳۲). در سالمندانی که ظاهراً سالم هستند؛ اثر بی‌حرکی در بروز حوادث قلبی - عروقی بسیار بیشتر می‌شود (۳۲).

**بیماری‌های دریچه‌ای قلب:** دریچه آئورت بیش از همه در سالمندان دچار عوارض می‌شود (۳۳). اسکروز دریچه آئورت در اثر فیروز و ضخیم شدن و سفت شدن آن در یک سوم سالمندان روی می‌دهد. اگرچه در بسیاری از موارد با تنگی بالینی همراه نیست. تنگی قابل ملاحظه دریچه آئورت در ۴ درصد سالمندان رخ می‌دهد که ناشی از رسوبات سخت کلسیفیه به درون دریچه است (۳۳). تنگی شدید دریچه آئورت با علائم آئرن صدری، نارسایی قلبی و سنکوپ همراه است و در صورت عدم درمان طی ۳-۱/۵ سال از پا درمی‌آیند یا دچار مرگ ناگهانی قلبی می‌شوند (۳۳).

#### اختلالات ریتم قلب در سالمندان

**ریتم‌های کند:** شایع‌ترین آریتمی‌ها در سالمندان ریتم‌های کند می‌باشد. سندرم سینوس بیمار در سالمندان نسبتاً شایع است که در اثر اختلال عملکرد ضربان ساز (pacemaker) درونی قلب ایجاد می‌شود و ضربان قلب گاهی به کمتر از ۳۵ bpm می‌رسد که با علائم ضعف، بی‌حالی و غش همراه است و غالباً در این موارد پیس‌میکر دائمی نصب می‌شود (۳۴). عدم توانایی انتقال موثر

پرفشاری خون در سالمندان است (۱۷).

افزایش ضخامت اینتیمای - مدیای جدار رگ‌ها (Intima Media Thickness: IMT) یک نشانگر خطر مهم آترواسکلروز است و ارزش پیش‌بینی کننده افزایش IMT برای وقوع حوادث حاد قلبی - عروقی در آینده معادل یا بیشتر از عوامل خطر ساز کلاسیک قلب و عروق می‌باشد (۱۸).

مطالعات متعددی ارتباط افزایش ضخامت اینتیمای - مدیای کاروتید را با عوامل خطر ساز قلبی - عروقی و دیابت در افراد پرخطر گزارش کرده‌اند. مطالعه فخرزاده و همکاران نشان داد که ضخامت اینتیمای - مدیای کاروتید در زنان با سابقه دیابت بارداری در مقایسه با زنان بدون سابقه دیابت بارداری بیشتر است (۱۹).

مطالعات Framingham نشان داده است که فشارخون سیستولیک با افزایش سن در تمام دهه‌های سنی روندی رو به افزایش داشته؛ ولی فشارخون دیاستولیک تا دهه ۵۰ عمر افزایش یافته، سپس طی دهه ۵۰ تا ۶۰ ثابت (plateau) باقی می‌ماند و بعد از ۶۰ سالگی کاهش می‌یابد (۲۰). افزایش فشار خون مجرد سیستولی (Isolated Systolic Hypertension: ISH) شایع‌ترین فرم پرفشاری خون در افراد بالای ۵۰ سال است و حتی موارد خفیف آن با افزایش قابل توجه خطر حوادث قلبی - عروقی همراه است (۲۱). همچنین در سالمندان فشارنبض عامل پیش‌بینی کننده قوی‌تری برای حوادث قلبی - عروقی حاد در آینده نسبت به فشارخون سیستولیک یا دیاستولیک است (۲۲).

از طرفی در سالمندان رفلکس گیرنده‌های فشاری که نگهدارنده فشار طبیعی خون است؛ در هنگام تغییر وضعیت از حالت خوابیده به نشسته ضعیف می‌شود و فرد مستعد به افت فشارخون وضعیتی می‌شود. عملکرد رفلکس گیرنده‌های فشاری در سالمندانی که ورزش می‌کنند؛ بسیار بهتر از سالمندان بی‌تحرك است و این افراد کمتر دچار افت فشارخون وضعیتی می‌شوند (۲۳). همچنین در افراد مسنی که تناسب فیزیکی دارند و به طور منظم ورزش می‌کنند؛ فشار نبض کمتر و سرعت کمتر در انتقال موج نبض دارند (۲۴ و ۲۵). ورزش منظم در سالمندان موجب بهبود عملکرد اندوتلیال می‌شود (۲۶). رژیم کم‌نمک نیز باعث کاهش روند سخت‌شدن شریانی در سالمندی می‌گردد (۲۷). بنابراین فعالیت ورزشی منظم و رژیم غذایی مناسب در سالمندان کمک زیادی به پیشگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی و همچنین بهبود دقت ذهنی می‌نماید (۲۸).

#### بیماری‌های قلبی عروقی در سالمندان

**پرفشاری خون:** با افزایش سالیان عمر پرفشاری خون و عوارض ناشی از آن شامل سکته‌ها و خونریزی‌های مغزی، سکته‌های قلبی و نارسایی کلیوی شایع‌تر می‌شوند. در حالی که شیوع پرفشاری خون

یک مطالعه مقطعی در افراد ۶۴-۲۵ ساله نشان داد که شیوع سندرم متابولیک با افزایش سن در هر دو جنس افزایش می‌یابد و میانگین HDL در افراد مبتلا به سندرم متابولیک پایین‌تر است (۴۴). ورزش در سالمندان اثرات مفیدی مشابه سنین جوانی در پیشگیری از حملات قلبی - عروقی دارد (۴۵).

### مطالعات تجربی در سالمندی قلب

Park و Prola نشان دادند که در سالمندان نحوه بیان ژن‌های مورد نیاز برای متابولیسم انرژی مانند بزرگسالانی است که دچار هایپرتروفی قلب می‌شوند. محدود کردن دریافت کالری می‌تواند به‌طور مؤثری این‌گونه تغییرات بیان ژن را بلوک کند (۴۳). Willems و همکاران نقش حیاتی آدنوزین اندوژن را در محافظت از قلب در برابر استرس‌های ایسکمیک نشان دادند. به طوری که با افزایش سن سیگنال‌های محافظت‌کننده قلبی ناشی از آدنوزین کاهش می‌یابد (۴۶). Brandes و همکاران نشان دادند که با افزایش سن، پاسخ اتساع‌کننده اندوتلیوم عروق به ایسکمی کاهش می‌یابد که این امر ناشی از کم‌شدن آنزیم Enos (Endothelial Nitric Oxide Synthase) و کمتر تولید شدن اکسیدنیتریک است. کاهش استروژن، DHEA و افزایش iNOS (Inductible Nitric Oxide Synthase) همراه با تولید بیشتر آنیون‌های سوپراکساید و peroxynitrite نیز در این امر مؤثر است (۴۷).

### سالمندی زیستی (Biological Aging) و نقش تلومرها

تفاوت‌های بین فردی در فرایند سالمندی بیولوژیک عامل مهمی است که در تفاوت استعداد ابتلای افراد مختلف به بیماری قلبی - عروقی مؤثر است و میانگین طول تلومرها یک نشانگر ارزشمند سالمندی زیستی است (۴۸ و ۴۹).

تلومرها نواحی انتهایی کروموزوم‌ها هستند که از چندین هزار توالی به‌هم پیوسته بازهای آلی TTAGGG (Thousands of tandem repeats of TTAGGG) تشکیل شده‌اند و از تخریب کروموزوم‌ها جلوگیری می‌کنند (شکل یک). وجود تلومرها برای کنترل فرآیند چرخه سلولی، پایدار ماندن و تمامیت ساختمان کروموزوم ضروری است (۵۱ و ۵۰). تلومرها را به حلقه‌های فلزی دو انتهای بند کفش تشبیه می‌کنند که از باز شدن و از هم گسستن رشته‌های بند کفش جلوگیری می‌کند.

تلومرها سه خصوصیت به شرح ذیل دارند:

الف) تعداد توالی‌های مکرر بازهای آلی تلومرها در افراد مختلف در زمان تولد و طول حیات آنها با یکدیگر متفاوت است و این تفاوت مبنای ژنتیک دارد.

ب) در سلول‌های سوماتیک در طول تقسیم‌های متوالی سلولی طول تلومر به تدریج کمتر می‌شود. این پدیده به‌خاطر این است که آنزیم پلی‌مراز DNA نمی‌تواند انتهای 3' مولکول DNA را به‌طور

تکانه‌های الکتریکی (impulse) از دهلیز به بطن (Artrioventricular Block: AV Block) نیز از موارد شایع در سالمندی است که در بسیاری از موارد درمان آن نیاز به نصب پیم‌میکر دارد (۳۴). مطالعه سلامت قلب و عروق نشان داد که در افراد بالای ۶۵ سال AV block شایع‌ترین آریتمی است (۳۴). مطالعه Bharati و همکاران نشان داد که در سالخوردگان میزان فیبرهای بتا الاستیک و کلاژن در گره سینوسی - دهلیزی و گره دهلیزی - بطنی افزایش می‌یابد و همچنین تعداد سلول‌های سیستم هدایتی در سالمندان کاهش می‌یابد (۳۵). در زنان سالمند افزایش QT interval از مهم‌ترین یافته‌ها می‌باشد (۳۵).

### ریتم‌های تند: فیبریلاسیون دهلیزی (Arterial Fibrillation: AF)

تا ۵ درصد سالمندان را دربرمی‌گیرد و خطر ایجاد لخته درون دهلیزها و ایجاد آمبولی در سالمندانی که دچار AF هستند؛ ۴ برابر بیشتر است (۳۶). بررسی ۲۴ ساعته هولتر مونیترینگ نشان می‌دهد که توالی‌های کوتاه تاکیکاردی بطنی شایع‌ترین پیش در آمد مرگ ناگهانی قلبی در سالخوردگان است (۳۷).

### عوامل خطر در سالمندان

با افزایش سن به تدریج غلظت کلسترول در مردان و زنان به‌طور موازی افزایش می‌یابد. از دهه ۵ عمر غلظت کلسترول در مردان به سطح پایدار می‌رسد و در زنان این روند افزایشی ادامه می‌یابد. به طوری که میانگین کلسترول زنان از مردان بالاتر می‌رود. در مطالعه Framingham ۳۶ درصد مردان و ۶۵ درصد زنان بالای ۶۵ سال کلسترول بیش از ۶ mmol/L داشتند (۳۸). ارتباط کلسترول و بیماری‌های عروق کرونر در سالمندان به‌خوبی سنین بزرگسالی مشخص نشده است. در این مورد نیز احتمالاً در بقای بیشتر افرادی که کلسترول پایین‌تر داشتند؛ مؤثر است. به‌هرحال نتایج مطالعه Whitehall نشان داد؛ کلسترول پایین‌تر در سنین میانسالی با خطر کمتر حملات قلبی - عروقی در دوران سالمندی همراه است (۳۹).

مطالعه آینده‌نگر قلب و عروق در مونستر آلمان نشان داد که سطح HDL سرم قطعی‌ترین عامل برای پیش‌بینی بروز حملات قلبی بعد از ۷۵ سالگی است (۴۰). همراهی ارتباط مصرف سیگار با خطر حملات قلبی - عروقی در سالمندان ضعیف‌تر از سنین بزرگسالی است؛ با این احتمال که سیگاری‌ها زودتر می‌میرند. با این حال نتایج مطالعه هم‌گروهی در افراد ۶۵-۷۴ سال شهر شیکاگو در مطالعه Stanford Three Community Project نشان داد که در سیگاری‌های سالمند مرگ و میر حملات قلبی ۵۰ درصد بیشتر از سالمندان غیرسیگاری است (۴۱ و ۴۲).

به‌علاوه یک مطالعه جمعیتی نشان داد که در زنان ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین سگته میوکارد و فشارخون، دیابت نوع دو و سیگار کشیدن وجود دارد (۴۳).

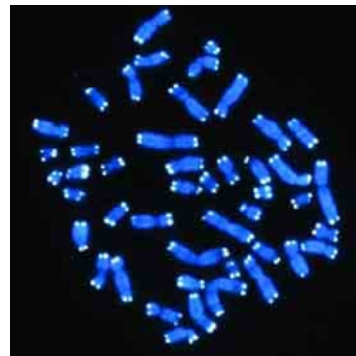
می‌رسد که قادر به ادامه تقسیم نیست و مکانیسم‌های مرگ سلولی و apoptosis از این زمان فعال می‌شوند (۵۳). در همین راستا Allsopp و Harley نشان دادند که وقتی میانگین طول تلومر به حد بحرانی کوتاه شود؛ سیگنال‌هایی صادر می‌شود که باعث فعال شدن فرآیند پیری سلولی می‌شود (۵۴). پژوهشگران نشان دادند که از دست رفتن تمامیت (integrity) و انهدام تدریجی تلومرها با افزایش سن عامل اصلی است که بافت عروق را به آترواسکلروز مستعد می‌کند و همچنین توانایی رگ‌زایی جدید (neovascularization) را کم می‌کند (۵۵). در افراد دیابتی و مبتلایان به پرفشاری خون، بیماری‌های عروق کرونر و در شرایط استرس آکسیداتیو، روند این تخریب تدریجی تلومری سریع‌تر می‌شود و به دنبال این مشاهده فرضیه‌ای مطرح است که براساس آن القای بیان بیشتر ژن آنزیم پلی‌مراز (Human Telomerase Reverse Transferase: HTRT) در سلول‌های پایه (progenitor) می‌تواند یک درمان جدید برای ایجاد revascularization بعد از انفارکتوس میوکارد باشد.

### ارتباط تلومرهای کوتاه با بیماری عروق کرونر

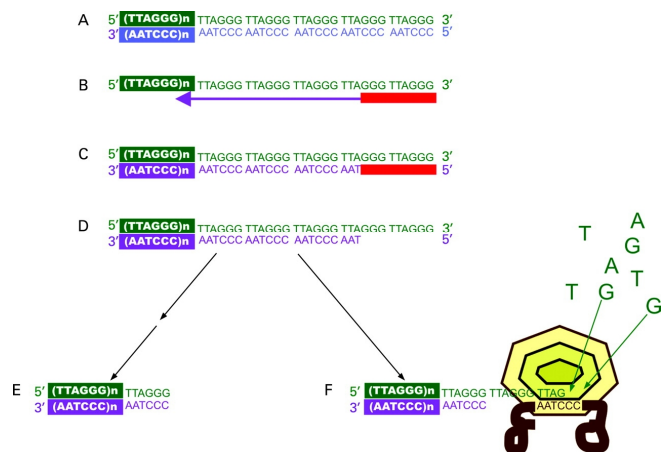
مطالعات زیادی نشان داده‌اند که بین تلومرهای کوتاه در لوکوسیت‌های گردش خون با بیماری عروق کرونر ارتباط وجود دارد. به‌ویژه در برخی از مطالعات وجود تلومرهای کوتاه‌تر قبل از بروز علائم بالینی مشاهده شده است (۵۶ و ۵۷). در مطالعه جمعیتی پیشگیری اولیه کرونر در غرب اسکاتلند حوادث کرونری در طول ۵ سال آینده در افرادی که طول تلومر آنها در دوسوم کمینه بود؛ دو برابر افرادی بود که طول تلومر آنها در یک‌سوم بیشینه قرار داشت (۵۸). مطالعه‌ای در افراد بالای ۶۰ سال نشان داد که طول تلومر کوتاه‌تر از میانگین جمعیت با حوادث بیشتر قلبی - عروقی در ۹ سال آینده همراه است (۵۶). همچنین به‌طور پایدار نشان داده شد که طول تلومر در مبتلایان به بیماری عروق کرونر معادل طول تلومر در افراد بدون بیماری عروق کرونری است که ۱۲-۸ سال مسن‌ترند. یعنی مبتلایان به بیماری عروق کرونر از لحاظ زیستی پیرتر هستند (۵۹ و ۶۰). به علاوه مطالعه کوهورت تاثیر متوپرولول طولانی اثر در نارسایی قلبی نشان داد که طول تلومر در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی تقریباً ۴۰ درصد کوتاه‌تر از گروه کنترل بود (۶۱). همچنین بررسی افراد بالاتر از ۸۵ سال در نیوکاسل انگلستان نشان داد که طول تلومر با عملکرد بطن چپ همراهی دارد و به ازای هر یک انحراف معیار کوتاه‌تر شدن طول تلومر ۵ درصد از EF بطن چپ کاسته می‌شود (۶۲).

### ارتباط طول تلومر با عوامل خطر

به‌طور کلی طول همسان شده سنی تلومر در زنان بیش از مردان است که شاید ناشی از اثر استروژن روی آنزیم تلومراز باشد (۶۳ و ۶۴). همچنین در مردان دیابتی تیپ ۱ و ۲ و در مبتلایان به



شکل ۱: تلومرها در دو انتهای کروموزوم‌ها



شکل ۲: نقش آنزیم تلومراز در ترمیم و جلوگیری از کاهش طول تلومرها در انتهای کروموزوم. با هر بار کپی‌برداری از DNA در انتهای 5' رشته کپی شده یک gap ایجاد می‌شود. آنزیم تلومراز با افزودن قطعات TTAGGG به این نواحی انتهایی شکاف به‌وجود آمده را ترمیم می‌کند. آنزیم تلومراز (۷ ضلعی زرد رنگ در شکل) این کار را با استفاده از یک RNA template (رشته قهوه‌ای رنگ متصل به آنزیم) که جزء ساختمان آن است؛ انجام می‌دهد (۴۵).

کامل کپی‌برداری کند. بنابراین در پی هر تقسیم سلولی مقداری از DNA تلومری از دست می‌رود. آنزیم تلومراز یک reverse transcriptase است که در سال ۱۹۸۵ توسط دو دانشمند به نام‌های Greider و Blackburn در یک تاژکدار به نام tetrahymena کشف شد (۵۲). این آنزیم در سلول‌های پایه‌ای (Stem Cell) باعث جایگزین شدن قطعات TTAGGG از دست‌رفته می‌شود؛ ولی در سلول‌های سوماتیک این آنزیم سرکوب (repress) و ناتوان از ادامه فعالیت می‌شود (شکل ۲).

مقدار تلومری که در هر تقسیم سلولی از دست می‌رود؛ در افراد و شرایط گوناگون متفاوت است. به عنوان مثال استرس آکسیداتیو که در بسیاری از بیماری‌های قلبی - عروقی ایجاد می‌شود؛ با از دست رفتن مقادیر بیشتری از تلومر همراه است. بر طبق نظریه ساعت بیولوژیک Olovnikov با از دست رفتن مقادیری از تلومر با هر تقسیم سلولی، سلول پس از چندین تقسیم به مرحله‌ای

باعث تخریب و apoptosis تلومر می‌شود. در حالی که اضافه کردن TRF2 اگزوزن سلول‌های عضلانی قلبی را در مقابل آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۷۲). در موش‌های knockout که تلومراز نداشتند؛ کوتاه‌تر شدن طول تلومر با تقسیمات متوالی سلولی شتاب بیشتری داشت و این موش‌ها سریعاً دچار نارسایی قلبی شدند (۷۳). برپایه شواهد فوق می‌توان گفت که تلومرها نقش بالقوه اولیه‌ای را در ایجاد بیماری‌های قلب و عروق ایفا می‌کنند. بروز بیماری عروق کرونر زودرس فامیلی را از طریق به ارث رسیدن تلومرهای کوتاه‌تر می‌توان توجیه کرد. همچنین تخریب تلومر از طریق استرس اکسیداتیو می‌تواند مکانیسم مشترکی باشد که نحوه عملکرد عوامل خطر پرفشاری خون، دیابت و مصرف سیگار در بروز بیماری‌های قلب و عروق را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مرکز تحقیقات سالمندان وابسته به پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. نویسندگان مقاله مراتب قدردانی خود را از جناب آقای دکتر باقر لاریجانی ریاست محترم پژوهشکده و همچنین سرکار خانم مژده میرعارفین ابراز می‌دارند.

### References

1. Nourollahi T. 2006 national population and housing census in I.R of Iran. 24<sup>th</sup> population census conference. China: Hong Kong. March 25-27. 2009.
2. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Oct;26(4):1068-79.
3. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation.* 2003 Jan;107(2):346-54.
4. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov;32(5):1454-9.
5. Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, Becker LC, Clulow J, Schulman SP, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol.* 1995 Mar;78(3):890-900.
6. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jun;33(7):1948-55.
7. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol.* 2001 Feb; 87(4):413-9.
8. Schulman SP, Lakatta EG, Fleg JL, Lakatta L, Becker LC, Gerstenblith G. Age-related decline in left ventricular filling at rest and exercise. *Am J Physiol.* 1992 Dec;263(6 Pt 2):H1932-8.
9. Swinne CJ, Shapiro EP, Lima SD, Fleg JL. Age-associated

مقاومت به انسولین، میانگین طول تلومر کوتاه‌تر است (۶۷-۶۵). در مطالعه دیگری مشخص گردید؛ هرچه طول تلومر کوتاه‌تر باشد؛ سختی شریانی بیشتر و سرعت موج نبض (PWV) (Pulse Wave Velocity) سریع‌تر است (۶۴). تنش‌های روحی (psychological stress)، تنش‌های فیزیکی، اضافه وزن، مصرف سیگار و فقر اجتماعی - اقتصادی در زنان با طول کوتاه‌تر تلومر همراه است که مکانیسم آن احتمالاً از طریق التهاب مزمن یا استرس اکسیداتیو بر روی عملکرد آنزیم پلی‌مراز است (۷۰-۶۸). باین حال همراهی طول کوتاه‌تر تلومر با بیماری عروق کرونر مستقل از اثر عوامل خطر است (۶۰).

دانشمندان از طریق نمونه‌های جهش‌یافته که قادر به تولید TRF2 (telomere associated protein) نیستند؛ توانستند باعث کوتاه‌شدن و اختلال عملکرد تلومر شوند و به دنبال آن تغییرات فنوتیپیک مربوط به پیری (senescence) ظاهر شد که شامل بیان بیشتر ژن ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1) و کاهش بیان ژن eNOS بود. در جهت مقابل القای ژن تلومراز طول عمر سلول‌ها را زیاد کرده و فرآیند پیری را به تعویق انداخت (۷۱). همچنین suppress کردن TRF2 در سلول‌های عضلانی قلبی کشت داده شده

changes in left ventricular diastolic performance during isometric exercise in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1992 Mar;69(8):823-6.

10. Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, Wolf PA, Plehn JF, Evans JC, et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992 Aug;70(4):508-15.

11. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, Siscovick D, Newman AB, Borhani NO, et al. Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Mar; 23(4):916-25.

12. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA.* 1985 Dec;254(24):3449-53.

13. Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. *Chest.* 1982 Mar;81(3):302-7.

14. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater than or equal to 60 years of age. *Am J Cardiol.* 1992 Sep;70(7):748-51.

15. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996 Dec;94(11):2850-5.

16. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol.* 1991 Nov;139(5):1119-29.

17. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline

isolated systolic hypertension. *N Engl J Med.* 1993 Dec; 329(26):1912-7.

18. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003 Jan; 107(1):139-46.

19. Fakhrzadeh H, Alatab S, Sharifi F, Mirarefin M, Badamchizadeh Z, Ghaderpanahi M, et al. Carotid intima media thickness, brachial flow mediated dilation and previous history of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 May 8. [Epub ahead of print]

20. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997 Jul;96(1):308-15.

21. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001 Mar;103(9):1245-9.

22. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation.* 1999 Jul 27;100(4):354-60.

23. Hunt BE, Farquhar WB, Taylor JA. Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovagal baroreflex function in older, physically active men? *Circulation.* 2001 May; 103(20): 2424-7.

24. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation.* 1993 Oct; 88(4Pt1):1456-62.

25. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Jan;18(1):127-32.

26. Rywik TM, Blackman MR, Yataco AR, Vaitkevicius PV, Zink RC, Cottrell EH, et al. Enhanced endothelial vasoreactivity in endurance-trained older men. *J Appl Physiol.* 1999 Dec; 87(6):2136-42.

27. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis.* 1986 Mar-Apr; 6(2):166-9.

28. Sickle T, Hersen M, Simco E, Melton M, Hasselt V. Effects of physical exercise on cognitive functioning in the elderly. *Int J Rehabil Health.* 1996 Apr; 2(2): 67-100.

29. Beaglehole R. Coronary heart disease and elderly people. *BMJ.* 1991 Jul; 303(6794):69-70.

30. Sharifi F, Mirarefin M, Fakhrzadeh H, Saadat S, Ghaderpanahi M, Badamchizade Z. Prevalence of hypertension and diabetes in elderly: elderly kahrizak study. *Iran J Diabetes Lipid Disord.* 2010; 9:5.

31. [No authors listed]. Implications of the systolic hypertension in the elderly program. The Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Hypertension.* 1993 Mar; 21(3):335-43.

32. Aronow WS, Fleg JL. Diagnosis of coronary heart disease in the elderly. In: Aronow WS, Fleg JL. *Cardiovascular Disease in the Elderly.* 4<sup>th</sup>. New York: Informa Healthcare. 2008; pp: 243-68.

33. Aronow WS, Weiss MB. Aortic valve disease in the elderly. In: Aronow WS, Fleg JL. *Cardiovascular Disease in the Elderly.*

4<sup>th</sup>. New York: Informa Healthcare. 2008; pp: 419-44.

34. Mercado AD. Bradyarrhythmias and cardiac pacemakers in the elderly. In: Aronow WS, Fleg JL. *Cardiovascular Disease in the Elderly.* 4<sup>th</sup>. New York: Informa Healthcare. 2008; pp: 627-44.

35. Wissler RW, Robert L. Aging and cardiovascular disease: a summary of the Eighth Münster International Arteriosclerosis Symposium. *Circulation.* 1996 May;93(9):1608-12.

36. Aronow WS, Sorbera C. Supraventricular tachyarrhythmias in the elderly. In: Aronow WS, Fleg JL. *Cardiovascular Disease in the Elderly.* 4<sup>th</sup>. New York: Informa Healthcare. 2008; pp:577-604.

37. Aronow WS, Sorbera C. Ventricular arrhythmias in the elderly. In: Aronow WS, Fleg JL. *Cardiovascular Disease in the Elderly.* 4<sup>th</sup>. New York: Informa Healthcare. 2008; pp: 605-26.

38. Harris T, Cook EF, Kannel WB, Goldman L. Proportional hazards analysis of risk factors for coronary heart disease in individuals aged 65 or older. The Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc.* 1988 Nov;36(11):1023-8.

39. Shipley MJ, Pocock SJ, Marmot MG. Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people? 18 year follow up in Whitehall study. *BMJ.* 1991Jul; 303(6794):89-92.

40. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998Feb; 19 Suppl A: A2-11.

41. Jajich CL, Ostfeld AM, and Freeman DH. Smoking and Coronary Heart Disease Mortality in the Elderly. *JAMA.* 1984; 252(20): 2831-4.

42. LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, Berkman L, Curb JD, et al. Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Engl J Med.* 1991 Jun; 324(23): 1619-25.

43. Fakhrzadeh H, Bandarian F, Adibi H, Samavat T, Malekafzali H, Hodjatzadeh E, et al. Coronary heart disease and associated risk factors in Qazvin: a population-based study. *East Mediterr Health J.* 2008 Jan-Feb;14(1):33-41.

44. Fakhrzadeh H, Ebrahimpour P, Pourebrahim R, Heshmat R, Larjani B. Metabolic Syndrome and its Associated Risk Factors in Healthy Adults: A Population-Based Study in Iran. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006 Spring; 4(1):28-34.

45. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Physical activity and coronary heart disease in middle-aged and elderly men: the Honolulu Heart Program. *Am J Public Health.* 1988 Jun; 78(6): 683-5.

46. Willems L, Ashton KJ, Headrick JP. Adenosine-mediated cardioprotection in the aging myocardium. *Cardiovasc Res.* 2005 May; 66(2):245-55.

47. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res.* 2005 May; 66(2): 286-94.

48. Samani NJ, van der Harst P. Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart.* 2008; 94: 537-9.

49. Fuster JJ, Andrés V. Telomere biology and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2006 Nov; 99(11):1167-80.

50. Chan SR, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004 Jan;359(1441):109-21.

51. Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet.* 2005 Aug; 6(8):611-22.

52. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts.



- Cell. 1985 Dec;43(2 Pt 1):405-13.
53. de Bono DP. Olovnikov's clock: telomeres and vascular biology. *Heart*. 1998 Aug;80(2):110-1.
54. Allsopp RC, Harley CB. Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts. *Exp Cell Res*. 1995 Jul; 219(1):130-6.
55. Allsopp RC, Harley CB. Aging, telomeres, and atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2005 May; 66(2):213-21.
56. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003 Feb;361(9355):393-5.
57. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*. 2007 Jan; 165(1):14-21.
58. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, Thompson JR, Ford I, Shepherd J, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet*. 2007 Jan; 369(9556):107-14.
59. Samani NJ, Boulton R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet*. 2001 Aug; 358(9280):472-3.
60. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 May;23(5):842-6.
61. van der Harst P, van der Steege G, de Boer RA, Voors AA, Hall AS, Mulder MJ, et al. Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr;49(13):1459-64.
62. Collerton J, Martin-Ruiz C, Kenny A, Barrass K, von Zglinicki T, Kirkwood T, et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. *Eur Heart J*. 2007 Jan; 28(2):172-6.
63. Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Langlois M, et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*. 2007 Oct;6(5):639-47.
64. Kyo S, Takakura M, Kanaya T, Zhuo W, Fujimoto K, Nishio Y, et al. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res*. 1999 Dec; 59(23):5917-21.
65. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006 Aug;5(4):325-30.
66. Jeanclos E, Krolewski A, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Warram JH, et al. Shortened telomere length in white blood cells of patients with IDDM. *Diabetes*. 1998 Mar; 47(3):482-6.
67. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Feb; 29(2):283-9.
68. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Dec; 101(49): 17312-5.
69. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005 Aug; 366(9486):662-4.
70. Cherkas LF, Aviv A, Valdes AM, Hunkin JL, Gardner JP, Surdulescu GL, et al. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length. *Aging Cell*. 2006 Oct; 5(5):361-5.
71. Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002 Apr; 105(13):1541-4.
72. Oh H, Wang SC, Prahass A, Sano M, Moravec CS, Taffet GE, et al. Telomere attrition and Chk2 activation in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr;100(9):5378-83.
73. Leri A, Franco S, Zacheo A, Barlucchi L, Chimenti S, Limana F, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J*. 2003 Jan; 22(1):131-9.